



Tumor de células de Sertoli-Leydig en una niña de 10 años de edad con signos de virilización

Arnaldo Strazzaboshi¹.

Daniel Scharifker².

Mariela Losada³.

¹Hospital Clínicas Caracas HCC

²scharif@cantv.net

³losada@aol.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Presentamos en este trabajo un tumor poco usual de ovario en una niña de diez años de edad quien consulta por signos clínicos de virilización y una gran masa abdominal. El diagnóstico anatomopatológico es de Tumor de Células de Sertoli-Leydig (TCSL).

INTRODUCCIÓN

Presentamos en este trabajo un tumor poco usual de ovario en una niña de diez años de edad, quien consulta por signos clínicos de virilización y una gran masa abdominal. El diagnóstico anatomopatológico es de Tumor de Células de Sertoli-Leydig. (TCSL).

La gran mayoría de los tumores de ovario pertenecen al grupo de neoplasias originadas del epitelio superficial. Otros tumores ováricos se originan de las células germinales mientras que un tercer grupo deriva de las células de los cordones sexuales. Éstos últimos, son estructuras de la

gónada embrionaria que van a formar túbulos seminíferos y células intersticiales de Leydig en el testículo y folículos y estroma en el ovario.

Los tumores derivados de estos cordones sexuales son poco frecuentes, representando aproximadamente el 0.5% del total de las neoplasias del ovario. De éstas, las más frecuentes corresponden a aquellas que recapitulan las células de diferenciación ovárica, o sea, los tumores de las células de la teca-granulosa. Sólo una quinta parte de este grupo de tumores tienen afinidad morfológica con estructuras y células testiculares, como en el presente caso (1).

Los tumores de células de Sertoli-Leydig son clásicamente conocidos también por las denominaciones de "androblastoma" y "arrenoblastoma" por la naturaleza embriológica de los tipos celulares que los componen y la masculinización que muchas veces producen en las pacientes (2). Esta terminología no es muy apropiada porque algunos son no funcionantes o incluso estrogénicos, además de que tumores ováricos de otros tipos pueden tener igualmente efectos androgénicos (3).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una niña de 10 años y tres meses de edad, quien es evaluada por un ginecólogo infanto-juvenil en enero del año 2000, para estadiar pubertad. Los antecedentes personales y familiares no son contributivos. Refiere aceleramiento marcado del crecimiento y aumento de peso de 10 Kg en un año, asociado a aparición de vello mentoniano y en la cara interna de los muslos, cambio en el tono de voz, aumento de sudoración y acné en cara y parte superior del tórax. El examen físico revela una niña de 1,50 m de estatura, 45.5 Kg de peso, en buenas condiciones generales con la presencia de vello en mentón y muslos. Los órganos sexuales externos son de fenotipo femenino con clitoromegalia. Se palpa una gran masa en la región pelviana y abdominal, de aproximadamente 12 cm de diámetro. Exámenes de laboratorio revelan aumento de las cifras de androstenediona y androsterona séricas así como sus precursores metabólicos.

Se realiza laparotomía observándose un gran tumor ovárico. El anexo izquierdo tiene aspecto macroscópico usual. No se observan lesiones ni líquido en el resto de la cavidad peritoneal. Se extrae el anexo derecho y se envía para estudio anatomopatológico peroperatorio.

La evolución postoperatoria de la paciente reveló desaparición de los signos de virilización.

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA Y MICROSCÓPICA



Figura 1 Superficie de corte del tumor de ovario. Áreas sólidas lobuladas y polipoides con áreas quísticas multiloculadas.

Durante el estudio anatomopatológico peroperatorio se aprecia un ovario tumoral ovoide de 16 x 10 x 12 cm. Presenta una cápsula completamente lisa, rosado-grisácea y vascularizada, sin ruptura. Al corte el tumor es sólido y quístico multilocular con áreas rosadas, rojizas y amarillentas, polipoides y edematosas. La trompa de Falopio mide 1.2 cm de longitud y 0.5 cm de diámetro, sin lesiones tumorales (Figura 1). Se toman diversas muestras de partes sólidas y quísticas para estudio microscópico. La biopsia peroperatoria por congelación se reporta como neoplasia del estroma gonadal compatible con tumor de células de Sertoli-Leydig de diferenciación intermedia con elementos heterólogos y cápsula ovárica intacta; trompa de Falopio libre de neoplasia.

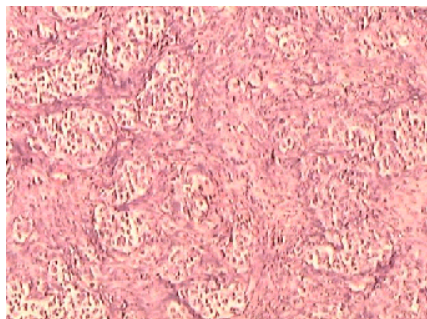


Figura 2 Área similar a testículo inmaduro

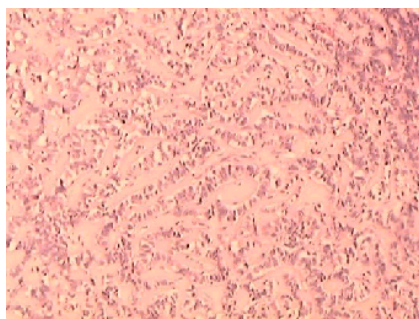


Figura 4 Patrón medianamente diferenciado con cordones de células de Sertoli

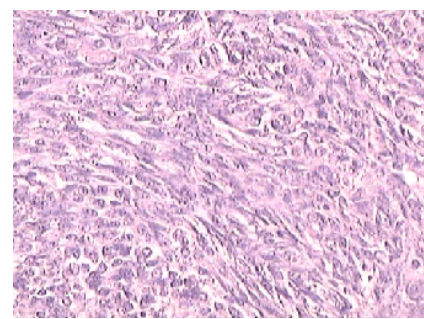


Figura 6 Patrón poco diferenciado con células fusiformes arremolinadas

En las secciones histológicas definitivas se observa estroma ovárico tumoral con diversos patrones de diferenciación y la presencia de elementos retiformes y heterólogos. El patrón bien diferenciado se caracteriza por grupos de túbulos de células cilíndricas hiper cromáticas similares a las células de Sertoli de un testículo inmaduro (Figura 2). En áreas de diferenciación intermedia se observa cordones serpiginosos conglomerados constituidos por las células ya descritas (Figura 4). Un patrón poco diferenciado o indiferenciado presenta células fusiformes hiper cromáticas apretadas en un patrón arremolinado (Figura 6). Se identifican escasas células de Leydig inmersas en el componente indiferenciado, caracterizadas por eosinofilia citoplasmática. Los elementos retiformes son escasos y semejan epitelio formando túbulos ramificados o áreas

pseudopapilares revestidas por células cilíndricas o cúbicas en hilera única (Figura 7). Se aprecian elementos heterólogos formando quistes de diversos tamaños, de paredes generalmente delgadas, revestidas por epitelio simple mucinoso de tipo endocervical (Figura 10). Este fue el único elemento heterólogo detectado aunque en extensas áreas del tumor. Hay áreas de necrosis moderadamente extensas. No se identifican mitosis. No se observa ovario residual no tumoral. La trompa de Falopio no presenta neoplasia. Se concluye que se trata de un TCSL estadio IA.

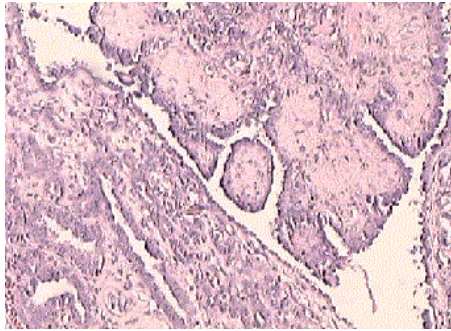


Figura 7 Patrón retiforme similar a
cistadenocarcinoma seroso

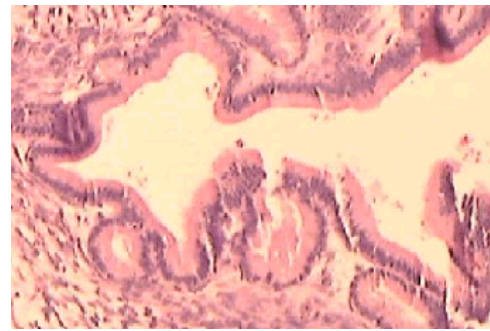


Figura 10 Elementos heterólogos de epitelio
mucinoso

DISCUSIÓN

La baja frecuencia de los tumores de células de Sertoli-Leydig hace difícil el estudio de grandes series provenientes de una sola institución para poder sacar conclusiones relevantes en cuanto al diagnóstico, clasificación y pronóstico de estas lesiones. El reconocimiento de esta entidad, que puede ser dificultoso por la variedad de patrones histológicos, grados de diferenciación y similitud con otros tumores primarios y metastásicos de ovario, es importante por las implicaciones terapéuticas que tiene, considerando que muchas de las pacientes son jóvenes, como en el presente caso (4). En la mayoría de los casos de TCSL con lesiones unilaterales de estadio I, la conducta quirúrgica y post quirúrgica debe ser conservadora.

Dos series importantes de casos recolectados de diferentes centros son las de Young y Scully (5) y Roth y col. (6). Ambas series llegan a conclusiones bastante similares. La edad promedio de las pacientes es 25 años. Los tumores se clasifican en grados histológicos de acuerdo al grado de diferenciación en bien, poco o medianamente diferenciados (tipos I, II y III de Meyer), o a la presencia de elementos heterólogos o patrones especiales como el retiforme. La mayor parte de los tumores pertenecen al grupo de los medianamente diferenciados. Un 20% contiene elementos heterólogos, tanto epiteliales como mesenquimáticos y un 15% presenta patrón retiforme. En la gran mayoría de las pacientes (más del 95%) el tumor estaba confinado al ovario afectado con muy escasas instancias de tumores estadios II o III, usualmente de poca diferenciación y con elementos heterólogos mesenquimáticos. La incidencia de bilateralidad es mínima. El tamaño promedio de los tumores avanza con el grado de diferenciación desde 5 hasta 17 cm. La mayoría tiene aspecto sólido o sólido-quístico, con aspecto quístico mas frecuentemente asociado a presencia de elementos heterólogos. La variabilidad histológica de estos tumores es muy grande, dependiendo de los elementos que predominen, el grado de diferenciación, presencia de elementos heterólogos epiteliales o mesenquimáticos y patrones

especiales. Se pueden observar patrones tubulares, trabeculares, columnares, sólidos, sarcomatoides, retiformes o papilares, glándulas mucinosas, áreas carcinoideas, músculo esquelético, cartílago, células hepatoides, hueso, etc. La lista de diagnósticos diferenciales es, en consecuencia, considerablemente larga e incluye carcinoma endometriode, tumor de Krukenberg, tumor carcinoide, tumor de células lipídicas, luteoma y carcinoma de células claras en tumores bien diferenciados; tumor de la granulosa, sarcoma estromal endometrial, sarcomas ováricos, tumor mixto mesodérmico mulleriano, teratomas y tumores mucinosos quísticos en los menos diferenciados.

En el tumor de este caso llama la atención la abundancia de elementos heterólogos, planteándose el diagnóstico diferencial con teratoma maduro y neoplasias mucinosas. Sin embargo, los teratomas nunca presentan células de Sertoli y en el tumor en estudio no se observan componentes de piel y anexos o tejido nervioso, tan frecuentes en los teratomas. Adicionalmente, los teratomas no suelen producir virilización. Los elementos retiformes considerados aisladamente obligarían a pensar en la posibilidad de un cistadenocarcinoma seroso como diagnóstico diferencial. Este último carece del resto de los componentes identificados en el tumor de Sertoli-Leydig, por lo cual queda descartado como diagnóstico (1). Es necesario considerar esta posibilidad en casos de biopsias pequeñas que sólo presenten componentes retiformes.

En casos de dificultad en el diagnóstico, se puede recurrir a la microscopía electrónica, buscando cristales de Charcot-Bottcher de las células de Sertoli, cristaloides de Reinke de las células de Leydig u otros hallazgos característicos de tumores que puedan causar confusión diagnóstica.

La inmunohistoquímica ha tenido un valor limitado en este respecto, puesto que la identificación de hormonas esteroideas en las células neoplásicas no discriminaría un TCSL de un tumor de la granulosa, un tecoma o cualquier otro tumor primario o metastásico de ovario que contenga estroma funcionante (7). Se ha reportado inmunopositividad para inhibina A en TCSL y tumores de la granulosa, en contraste con tumores epiteliales o germinales, mientras que el antígeno epitelial de membrana (EMA), la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 125 son negativos en TCSL y positivos en los tumores epiteliales (8-9). Los estudios inmunohistoquímicos con p53, cromogranina, sinaptosina y S100 han producido resultados variables (10-11).

Los factores pronósticos más importantes en estos tumores son el estadio, el grado de diferenciación y los elementos heterólogos presentes. En los casos de estadio I se espera una supervivencia del 100 % con buena diferenciación, 89 % con diferenciación intermedia, 41 % con poca diferenciación y 97 % con diferenciación intermedia y elementos heterólogos. Un patrón retiforme prominente aumenta la incidencia de malignidad de un 10 a un 25 % en tumores de diferenciación intermedia. La actividad mitótica alta se correlaciona con peor pronóstico en los tumores pocos diferenciados. En todos los casos con estadio II o mayor, el tumor se comporta uniformemente de manera maligna.

La conducta a seguir que se desprende del análisis de los datos ya mencionados, debe depender de la edad, estadio, ruptura o no del tumor y grado de diferenciación. Las pacientes jóvenes con tumores estadio I deben ser tratadas con ooforosalingectomía unilateral únicamente. Para estadios mayores y en casos de poca diferenciación o ruptura deben ser considerados una cirugía más agresiva y eventual tratamiento coadyuvante, como radioterapia y quimioterapia

con esquema de vincristina, adriamicina y cisplatino (VAC). También se ha utilizado el esquema de bleomicina, etoposido y cisplatino (BEP) en los tumores de mal pronóstico o cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida (PAC) (12-13).

BIBLIOGRAFIA

1. Young R.H. and Scully, R.E. Sex cord stromal tumors. En Blaustein A, 4ª ed. Pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag, 1994; 783-847.
2. Teilum G. Classification of testicular and ovarian androblastoma and Sertoli cell tumors. A survey of comparative studies with consideration of histogenesis, endocrinology and embryological theories. Cancer 1958; 11:769-782
3. Serov, S.F., Scully R.E. and Sobin L.H.: Histological Typing of Ovarian Tumors, WHO, Geneva, 1973
4. Young R.H. and Scully, R.E.: Ovarian sex cord stromal tumors: Recent advances and current status. Clin Obstet Gynecol 11:93-134, 1984
5. Young R.H. and Scully R.E.: Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol 9 (8):543-69, 1985
6. Roth L.M., Anderson M.C., Govan A.D., Langley F.A., Gowing N.F. and Woodcock A.S.: Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological study of 34 cases. Cancer 48: 187-197, 1981
7. Kurman R.J., Andrade D., Goebelsman U. and Taylor C.R.: An immunohistological study of steroid localization in Sertoli-Leydig tumor of ovary and testis. Cancer 42: 1772-1783, 1978
8. Riopel M.A., Perlman E.J., Seidman J.D., Kurman R.J. and Sherman M.E.: Inhibin and epithelial membrane antigen immunohistochemistry assist in the diagnosis of sex cord-stromal tumors and provide clues to the histogenesis of hypercalcemic small cell carcinomas. Int J Gynecol Pathol 17(1): 46-53, 1998
9. Costa M.J., Morris M.J., Wilson R., Judd R.: Utility of immunohistochemistry in distinguishing ovarian Sertoli-stromal cell tumors from carcinosarcomas. Hum Pathol 23(7): 787-97, 1992
10. Takekawa Y., Kimura M., Sakakibara M., Yoshii R., Ato M, Nemoto N, Sakurai I.: Immunohistochemical study of Sertoli-stromal cell tumor; comparison between the tumor arising from the gonad of a testicular feminization syndrome bearing patient and from a non-bearing patient. Rinsho Byori 47: 1070-4, 1999.
11. Iczkowski K.A., Bostwick D.G., Roche P.C., Cheville J.C.: Inhibin A is a sensitive and specific marker for testicular sex cord-stromal tumors. Mod Pathol 11(8):774-9, 1998.
12. Gershenson D. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. Gynecologic Oncology 55, S62-S72, 1994.
13. Gershenson D., Morris M, Burke T.W, Levenback C., Matthews C., Wharton J.T. , Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of Bleomycin, Etoposide and Cisplatin. Obstetrics & Gynecology 87:527-31,1996.

GALERÍA DE IMÁGENES



Figura 1 Superficie de corte del tumor de ovario. Áreas sólidas lobuladas y polipoides con áreas quísticas multiloculadas.

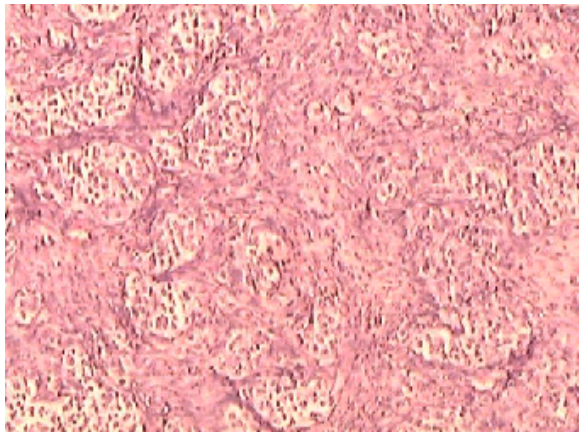


Figura 2 Area similar a testículo inmaduro

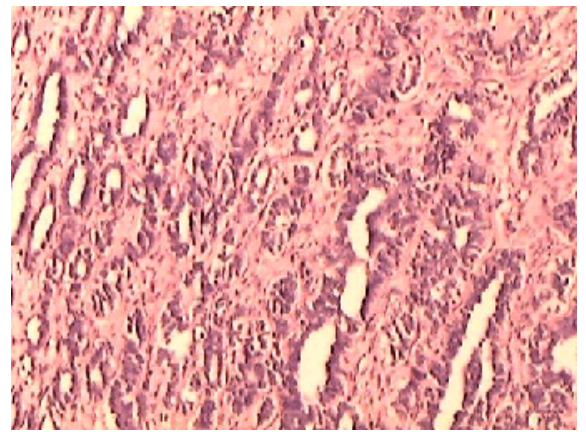


Figura 3 Patrón bien diferenciado con túbulos de células de Sertoli

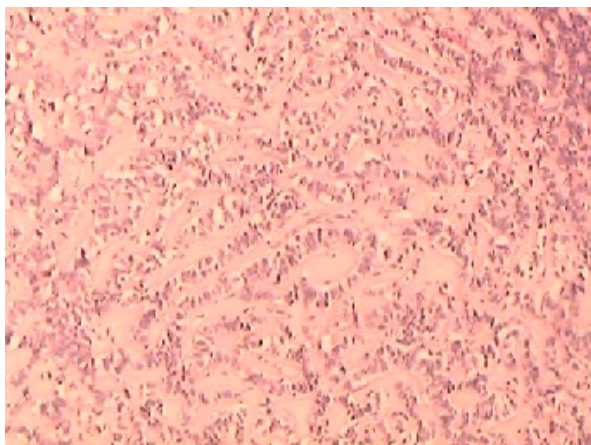


Figura 4 Patrón medianamente diferenciado con cordones de células de Sertoli

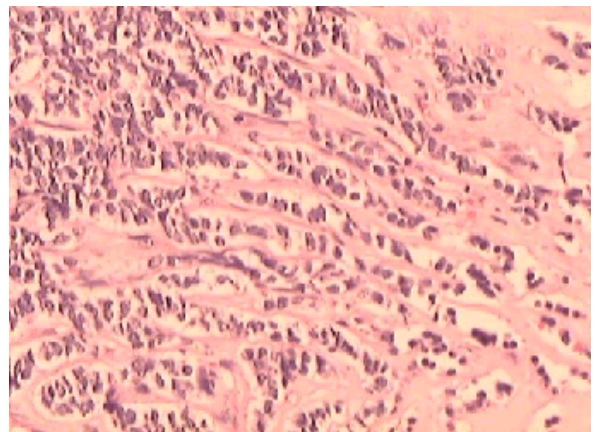


Figura 5 Patrón medianamente diferenciado con cordones de células de Sertoli

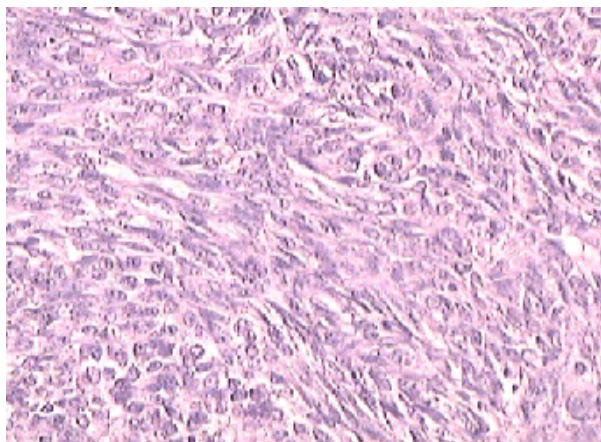


Figura 6 Patrón poco diferenciado con células fusiformes arremolinadas

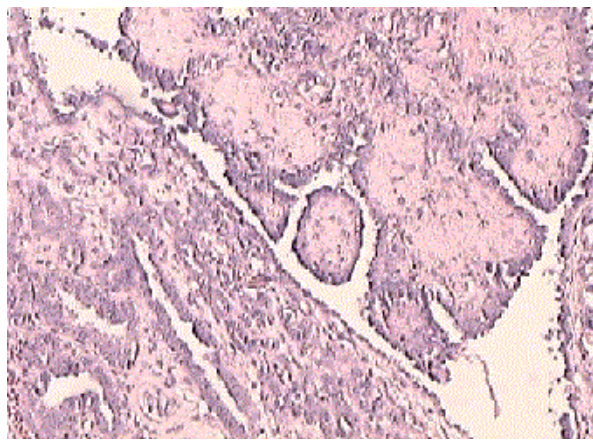


Figura 7 Patrón retiforme similar a cistadenocarcinoma seroso

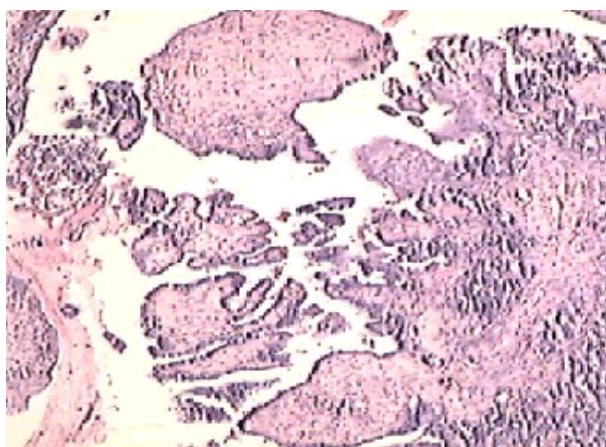


Figura 8 Patrón retiforme similar a cistadenocarcinoma seroso

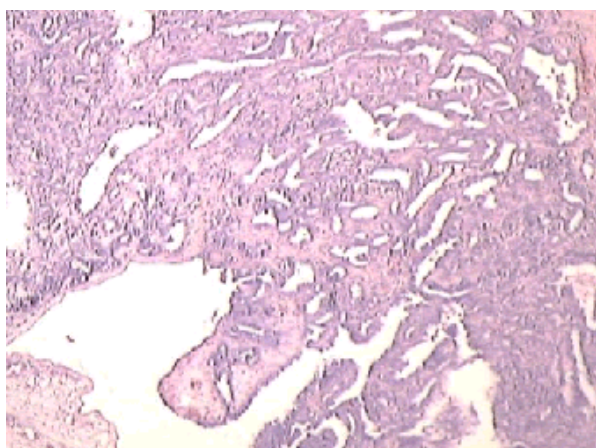


Figura 9 Patrón retiforme similar a cistadenocarcinoma seroso

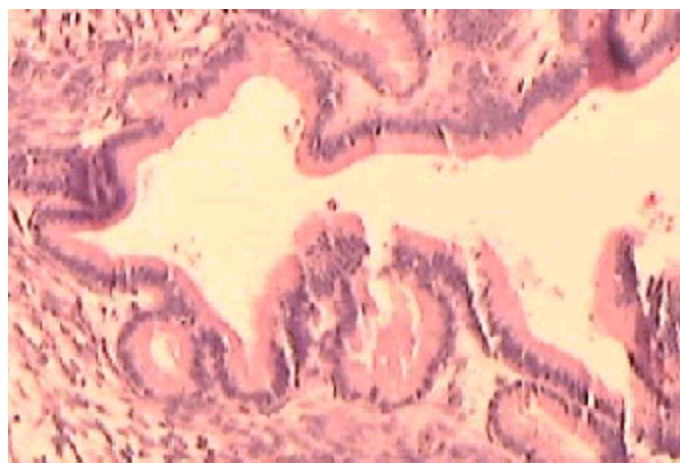


Figura 10 Elementos heterólogos de epitelio mucinoso